Aus der Inneren Abteilung
des Städtischen Krankenhauses Allerheiligen zu Breslau
(Primärarzt Professor Dr. Grunke)

Die Tagesschwankungen des weißen Blutbildes im Fieber

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades bei der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Breslau

Vorgelegt von

Dorothea Drathschmidt

Druck: Paul Moser, Breslau-Lissa

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Breslau.

1. Referent: Prof. Dr. Grunke
2. Referent: Prof. Dr. Bittorf
Dekan: Prof. Dr. Gutzeit

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Die Tagesschwankungen des weißen Blutbildes im Fieber.

Von verschiedener Seite wurde festgestellt, daß im weißen Blutbild des gesunden Menschen Tagesschwankungen auftreten und zwar sowohl in Bezug auf die Zahlenwerte der Leukocyten als auch ihrer morphologisch differenzierten Anteile. Zahlreiche Forscher haben diese Erscheinung wechselnder Vorgänge im menschlichen Organismus studiert und nach ihren Gesetzen geforscht. Denn „um das Blutbild zur sicheren Grundlage klinischer Betrachtung zu machen ist erforderlich, zunächst die normale Schwankungsbreite und die Gesetze ihrer Veränderungen im Tagesablauf zu kennen". (Regelsberger).

Für Leukocytenzunahme nach Nahrungsaufnahme traten schon Nasse und Virchow ein. Ganz besonders sollte eiweißreiche Kost (Hirt und Pohl) erhebliche Zunahme hervorrufen. Andere, namentlich französische Autoren, außerdem Zappert und Galambos konnten dagegen nichts Sicheres nachweisen. Auch über die Art dieser Leukocytose bestanden große Gegensätze. Z. B. nahm Ehrlich eine Lymphocytose als passive Ausschwemmung an. Andere, besonders Japha, stellten eine neutrophile Leukocytose fest. Diese sei sogar nur eine physiologische Tagesschwankung und zeige sich auch bei Abstinenz von jeder Nahrung. Dies konnte Scheinermann nicht bestätigen. Auch Schwen-

kenbecher und Siegel behaupteten eine Leukocyten-Zunahme bei der Verdauung und zwar nur bei Eiweißkost und als neutrophile Leukocytose. Kobryner hat 1927 seine Beobachtungen über die Inkonstanz des morphologischen Blutbildes veröffentlicht. Er weist in seiner Arbeit nach, daß die Leukocytenzahl im peripheren Blut gesunder Menschen ständig periodischen Schwankungen unterliegt, unabhängig von irgendwelchen äußeren Einflüssen, einschließlich der Verdauung. Die Leukocytose bei infektiös erkrankten Menschen verlaufe grundsätzlich genau so wie beim Gesunden nur mit dem Unterschied, daß sie infolge der relativ größeren Leukocytenwerte bei Infektionen und toxischen Zuständen absolut größer ist. Auch das prozentuale Verhältnis und die absolute Anzahl der einzelnen Zellarten unterliegen Schwankungen, die Kobryner auf Grund seiner bisherigen Untersuchungen nicht erklären kann. Japha beobachtete, daß im Säuglingsalter eine regelmäßige Verdauungsleukocytose fehlt. Beim Kleinkind überwiegt nach Krasnogorsky noch durchaus der unbedingte Reflex wie im Tierversuch. Wernstedt führt die Schwankungen auf den Einfluß der Muskelbewegungen zurück. Rothacker konnte eine Leukocytenzunahme weder regelmäßig, noch bei gleicher Person immer in gleicher Weise feststellen. Ellermann und Erlandsen fanden als physiologische Tagesschwankung ein ständiges Ansteigen der Leukocytenzahl vom Morgen bis zum Abend. Sie sagen, man sei früher geneigt gewesen, dieses Ansteigen mit der Verdauung in Einklang zu bringen, während sie es eher von der Körperbewegung abhängig machen. Die physiologischen Schwankungen seien vorübergehende Steigungen in der Leukocytenzahl aus verschiedenen Ursachen. Sie können auf gewaltsame Körperbewegungen (Zuntz, Schultz, Tornow, Kjer Petersen), statische Verhältnisse (Hasselbach, Heyderdahl), Einwirkung von Kälte und Wärme (Becker, Knöpfelmacher und Winternitz) psychische Verhältnisse (Ellermann und Erlandsen u. a.) zurückgeführt werden. Ellermann und Erlandsen scheint es am naheliegendsten anzunehmen, daß die Tagessteigung der Leukocytenzahl in irgend

einer Weise mit anderen Schwankungen innerhalb 24 Stunden im Organismus in Verbindung stehe, speziell mit der Aenderung der Größe der Herzarbeit, die im Laufe des Tages stattfindet. Schon allein eine vermehrte Strömungsgeschwindigkeit verursache ein gewisses Ansteigen der Leukocytenzahl, während eine plötzliche Geschwindigkeitsvermehrung auf Grund gewaltsamer Bewegungen, psychischer Einwirkungen etc. eine stärkere, aber kurzdauernde Vermehrung veranlasse. Grawitz stellt z. B. die Forderung, daß sich die Kranken bei der Blutprobenentnahme bei absoluter Ruhe befinden sollen, auch verlangt er, daß sich die Patienten unter ganz gleichartigen, äußeren Verhältnissen befinden, damit die Zahlen verglichen werden können. Beim Tierversuch fanden Klieneberger und Carl nie Verdauungsleukocytose, ebensowenig wurde sie von Zollikofer, Japha, Charlotte Müller, Elfer u. a. beim Menschen beobachtet. Schiff und Stransky erklären die gefundene Schwankung nur als abnorme Verteilung. 1931 äußert Nägeli in seinem Lehrbuch über Tagesschwankungen und Verdauungsleukocytose, „daß es außerordentlich umfangreicher und sorgfältiger Untersuchungen bedürfe, so geringe Differenzen an sich und dann erst recht noch gegenüber anderen physiologischen Schwankungen sicherzustellen", so daß er sich kaum von der Existenz einer erheblichen Verdauungsleukocytose überzeugen könne. Er gesteht, „daß ihm zum wirklichen Verständnis der Verdauungsleukocytose noch alle Grundlagen fehlen". Bernhard Shaw stellte bei gesunden Menschen ein zweimaliges Ansteigen der Leukocytenzahl im Laufe von 24 Stunden fest. Der erste Anstieg beginnt vormittags, erreicht seinen Gipfel nachmittags und sinkt gegen Abend ab. Der zweite beginnt abends, erreicht seine Höhe in den Stunden nach Mitternacht und ebbt erst in den Morgenstunden ab. Eine Beeinflussung dieser Kurve durch Nahrung, Bewegung oder Schlaf, habe er nicht feststellen können. Auch stimmen die Bewegungen nicht mit den Temperaturschwankungen überein. Außerdem sei diese Kurve in absoluten Zahlen vor allem durch eine Vermehrung der Neutrophilen bedingt. Individuell seien die Zahlenhöhen verschieden, der Typus

der Kurve aber bei gesunden, gleichaltrigen Personen, ziemlich gleich.

Regelsberger, Greving und Hoff haben das Verhalten des Blutbildes im Laufe des Tages studiert und das vielumstrittene Phänomen einer alimentären Leukocytose sichergestellt. Regelsberger hatte in seinen Untersuchungen an den verschiedensten vegetativen Funktionen rhythmische Tagesschwankungen nachgewiesen, die er auf Grund der Pawlowschen Reflexlehre zu deuten versuchte. Seine Untersuchungen bestätigten, daß auch für das Blutbild ähnliche nahrungsbedingte Gesetzmäßigkeiten gelten. Im normalen Falle verläuft nach Regelsberger das weiße Blutbild in einer „zweigipfligen Tageskurve", wobei die Zeiten der Mittag- und Abendmahlzeit die Gipfelhöhe darstellen. In vielen Fällen ist noch eine dritte sogenannte Frühstückszacke erkennbar: „Dreigipflige Normalkurve". Den biologischen Grund für diese Tagesschwankungen sieht Regelsberger in dem unmittelbaren Nahrungsreiz, der wie in den Pawlow'schen Fütterungsversuchen, über den Hypoglossus und Lingualis, also unmittelbar reflektorisch wirkt. Gemeinsame Untersuchungen von Regelsberger und Stelzner zeigten, daß beim Kleinkind zeitlich bedingte Nahrungsreflexe erst in den späteren Lebensmonaten auftreten, in denen eine bewußte Beziehung zur Umwelt sich gestaltet. Es wäre danach garnicht anders zu erwarten, als daß, wie Japha beschreibt, die Verdauungsleukocytose im Säuglingsalter ausbleibt. „Beim erwachsenen Menschen müssen die Ergebnisse schwanken, da Hemmungen und Enthemmungen eines Nahrungsreflexes vom Grade der jeweiligen psychischen Beeinflußbarkeit und damit vom Erregungszustand des vegetativen Nervensystems erheblich abhängt". (Hoff). Hoff fand bei vegetativ stigmatisierten Personen im Sinne Bergmanns ein sich zuweilen täglich änderndes Reflexbild, während vegetativ ausgeglichene Menschen eine oft überraschende Stetigkeit in den Erscheinungen vegetativer Regulationen erkennen ließen. Er ist der Ansicht, „wenn Ellermann und Erlandsen den von ihnen beobachteten fast gradlinig ansteigenden Tagesverlauf der Leukocyten als typisch be-

schreiben, so heißt das, an dem Kern der Dinge vorbeigehen". Nach seinen Ergebnissen handelt es sich weniger um eine gesetzmäßig stärkere Beeinflussung des Blutbildes durch die Art der Kost, ob Eiweiß oder Kohlehydrate als um „individuelle Schwankungen der Reizbeantwortung" überhaupt. Die verschiedenen Anteile des leukocytären Blutbildes werden nicht gleichartig von der Nahrungsrhythmik betroffen. Nach den Ergebnissen von Regelsberger und Greving zeigen die Lymphocyten einen harmonischen Gang mit den Schwankungen der alveolaren Kohlensäure, die als Ausdruck acidotischer Schwankungen des Blutplasmas anzusehen ist. „Im Normalfall ist eine Bildung bedingter Nahrungsausschläge im Lymphocytenbild stets von einer gleichsinnigen Acidosebewegung begleitet und erfolgt offenbar nie selbständig. Es besteht eine vielleicht kausale Abhängigkeit der Lymphocyten von den Schwankungen des Säurebasengleichgewichtes im Blut. Damit ist eine direkte cerebrale Steuerung der Lymphocyten unwahrscheinlich geworden". (Regelsberger und Greving).

Die Kurve der Neutrophilen zeigte sich unabhängig von der der Lymphocyten. Es gelang Regelsberger und Greving bei verschobener Mahlzeit und bei erzwungener Nahrungsrhythmik eine völlig isoliert erfolgende und durch die Gewohnheit der Vortage eingefahrene, bedingt reflektorische Nahrungszacke der Neutrophilen festzustellen. Sie nahmen daher eine cerebrale Beeinflussung an.

Die absoluten Zahlen der Neutrophilen und Lymphocyten zeigten auch bei verschobener Mahlzeit ein bedingt reflektorisches Ansteigen. Auf dem Stoffwechsel, oder besser dem Energieumsatz beruht das vegetative Geschehen in der Nahrungsrhythmik. (Regelsberger und Greving). Sowohl bei den bedingten, als auch bei den unbedingten Reflexen soll es sich um eine reelle Wärmebildung der Körperzellen handeln. Nach Hoff besteht ein enger Zusammenhang zwischen Blutbildänderung und Änderung im Wärmehaushalt. Pro Grad Temperaturerhöhung fand er ungefähr einen Zuwachs von 5 % jüngeren Kernelementen.

Nach einer therapeutischen Injektion von Coliantigen erzielte er einen Ausschlag der Neutrophilen, der „sich zeitlich völlig an die Fußpunkte der alten Mittagszacke hält". Dieser Versuch leitet über von der Nahrungsrhythmik zur bereits toxischen Leukocytose. Da für diese die vegetative Regulation des Knochenmarks als erwiesen gelten kann, dürfte sie auch für die Verdauungsleukocytose bestehen. (Hoff). „Gerade dieses Festhalten des bedingt reflektorischen Nahrungsausschlages bei weitgehender Dissoziation der übrigen vegetativen Funktionen liefert den stärksten Beweis für die isolierte, unabhängige cerebrale Steuerung der neutrophilen Leukocyten." (Hoff). Der allerdings meist vorhandene Parallelismus zwischen Neutrophilie und Körpertemperatur sei durchaus nicht unbedingt erforderlich, da beide Regulationen, wie bereits Hoff und Rosenow auf andere Weise wahrscheinlich gemacht haben, eine getrennte, cerebrale Steuerung besitzen. „Sämtliche vegetativen Regulationen stehen auch schon normaler Weise unter dem Einfluß einer solch cerebral gesteuerten Dauerinnervation, deren monotones Bild durch die kurzwellige Nahrungsrhythmik belebt wird." (Hoff).

Die Niveauerhöhung entspricht nach Hoff im allgemeinen einer Umstellung des vegetativen Nervensystems im sympatikotonischen, das Absinken einer solchen im vagotonischen Sinne. „Auch die kurzwellige Nahrungsrhythmik stellt in ihrem Auf und Nieder offenbar das Spiegelbild der beiden vegetativen Gegenspieler dar, wobei wiederum dem Sympatikus die Gipfel-, dem Vagus die Talbildung zufällt". Auch der Rhythmus in den Schwankungen des Blutbildes scheint von prinzipiell ähnlichen Leistungen vegetativer Antagonisten bestimmt zu werden. Hoff spricht von vagotonischer Leukopenie und sympatikotonischer Leukocytose. Ein gewisser Antagonismus zeigt sich auch im prozentualen Verhältnis der myeloischen und lymphatischen Zellen. Nicht nur im prozentualen Verhältnis pflegt Vermehrung der Neutrophilen recht oft mit Verminderung der Lymphocyten einherzugehen, sondern auch beim Ansteigen der absoluten Werte der einen der beiden Zellarten zeigt sehr oft die andere ein

umgekehrtes Verhalten oder zum mindesten ein ausgesprochenes Zurückbleiben der Zahl. Diese Gesetzmäßigkeit, auf die schon Ehrlich hingewiesen hat, trug bei zur Aufstellung des dualistischen Blutschemas.

Die in sehr vielen Fällen von Infektionen und Intoxikationen auftretende Leukocytose ist nach Naegeli als der „morphologische Ausdruck hochgradiger biologischer Änderungen in der Knochenmarksfunktion" anzusehen. Er spricht von Suffizienz des Knochenmarks, wenn die Reaktion kräftig ausfällt, von Insuffizienz, wenn sie gering ist oder fehlt. Im letzteren Fall kann nur ungewöhnlich schwere, prognostisch ernste Erkrankung vorliegen.

In hämatologischen Schriften ist seit langem das in vielen Fällen von Infektionen sichtbare Gesetz zu finden, daß im Anfang und auf der Höhe der Erkrankung eine Vermehrung der myeloischen Zellen mit dem entsprechenden Auftreten zahlreicher jüngerer Formen (Linksverschiebung) sowie Zurückgehen der Eosinophilen nachweisbar ist, daß dagegen beim Schwinden der Krankheit und in der Rekonvaleszens Lymphocyten und Eosinophile sich vermehren. Auch Naegeli spricht bei Infektionen von anfänglicher Vermehrung der myeloischen Zellen und fährt fort, daß „postinfektiöse Lymphocytose gesetzmäßig die Erholung des Patienten begleitet." Türk kam zu demselben Ergebnis.

Schilling fügt hinzu, daß zwischen den Gipfeln der anfänglichen Neutrophilie und abschließenden Lymphocytose oft noch eine Steigerung der Monocyten nachweisbar sei. Er bezeichnet diese drei Phasen der Leukocytenbewegung bei Infektions- und toxischen Zuständen als neutrophile Kampfphase mit Linksverschiebung, monocytäre Abwehr- und Überwindungsphase und als lymphocytäre Heilphase mit Eosinophilie. Dieses Gesetz gilt nicht nur für den ganzen Verlauf einer fieberhaften Erkrankung, sondern es kann auch bei einzelnen Fieberzacken, bei jedem kurzem Temperaturanstieg sichtbar werden. (Hoff). Sie ist z. B. bei jeder einzelnen Fieberzacke der Malaria von Gotheim, von Rubitzschny, von Schilling, Hoffmann und van der Spek, beschrieben worden.

Die Schilling'schen Phasen sind nach Hoff der gesetzmäßige Ausdruck der durch Verschiebung im Säurebasengleichgewicht hervorgerufenen Blutbildänderung und zwar ist die Säurezunahme myeloisch, die Alkalisierung lymphatisch wirksam. In einer großen Zahl von Fällen geht die Neutrophilie mit vermehrter Leukocytengesamtzahl einher, bei der lymphocytären Phase geht die Gesamtzahl wieder zurück.

Rosenstern erzeugte durch stomachale Zufuhr von 100 ccm 1%iger isotonischer NaBr- oder NaJ-Lösung beim jungen dyspeptischen Säugling sehr häufig zugleich mit der Fieberreaktion eine Leukocytose: „Salzleukocytose". Es ergaben sich bezüglich des Verlaufes der Leukocytose im Ganzen übereinstimmende Verhältnisse. Der Gipfel der Leukocytenkurve fiel nicht mit dem der Temperaturkurve zusammen. Z. Zt. der höchsten Temperaturerhöhung war noch keine nennenswerte Vermehrung der Leukocyten festzustellen. Erst während des Abfallens der Temperatur stiegen die Leukocyten an und zwar in einer steilen Kurve, die etwa 15 Stunden nach der Aufnahme ihren Höhepunkt erreichte. Dann erfolgte langsame Abnahme zur Norm. Nach etwa 24 bis 48 Stunden waren die ursprünglichen Leukocytenwerte wieder erreicht. Bei diesem Abfallen bestand bisweilen eine Vermehrung der Eosinophilen analog der postfebrilen Eosinophilie der Infektionen. Bezüglich der Intensität der Leukocyten-Reaktion fand Rosenstern keinen Parallelismus zwischen Temperaturhöhe und Leukocytenmenge. Die Leukocytose erreichte unabhängig von der Höhe des auftretenden Fiebers mehr oder weniger hohe Grade. Es gibt Fälle, die bei starker Temperatur-Reaktion relativ geringe Leukocyten-Werte aufweisen, es gibt wiederum Fälle, in denen eine erhebliche Leukocytose bei fehlender Temperaturreaktion auftritt. Daß es sich im Rosenstern'schen Versuch um echte Vermehrung der weißen Blutkörperchen handelte und nicht um eine durch Eindickung des Blutes vorgetäuschte, zeigen die quantitativen Verhältnisse. Alle Bestandteile der Milch mit Ausnahme des Wassers, vornehmlich aber Zucker und Salze, lösten beim kranken Kinde zugleich mit

dem Fieber eine andere bedeutende Reaktion, die Leukocytose, aus.

Neuer ist die Ansicht, daß die Leukopenie auf einer Gefäßverengung, die Leukocytose auf einer Gefäßerweiterung beruhe. (Regelsberger und Kinkelin). Wollheim konnte zeigen, daß im ersten Fall die Anreicherung von K-Jonen im Blutserum, im zweiten Fall, die der Ca-Jonen ausschlaggebend sei, und zwar so, daß dadurch gleichzeitig die reziproken Verhältnisse im Pfortadergebiet erklärt werden. Denn im selben Maße, wie die Leukocyten mit der Gefäßverengerung aus der Peripherie verschwinden, sollen sie im erweiterten Splanchnikusgebiet vermehrt auftreten. Das eine Zustandsbild wird durch den anaphylaktischen Shock dargestellt, wo maximale Kontraktion der Hautgefäße mit starker Leukopenie besteht (Regelsberger und Kinkelin), das andere tritt nach den Untersuchungen E. F. Müller's im Insulinshock in Erscheinung, wo sich pheriphere Gefäßerweiterung mit oft erheblicher Leukocytose verbindet. In beiden Fällen findet sich im Splanchnikusgebiet, sowohl bezüglich der Gefäßweite, als auch der Leukocytenzahl, das entgegengesetzte Verhalten. (Regelsberger und Kinkelin).

Die Art der Wechselwirkung zwischen Gefäßwand und Leukocytenzahl ist dabei noch unbekannt. Sie kann rein physikalischer Natur sein und läßt sich etwa nach Fahräus aus hydrodynamischen Gesetzen ableiten. Wahrscheinlicher ist dagegen, daß mit dem Größer- und Kleinerwerden der Gefäßwandzellen sich auch deren elektrische Ladung und damit auch deren Verhalten gegenüber den Leukocyten verändert. „Es kommt auf diese Weise zu einem sich symmetrisch über das Gefäßrohr fortpflanzenden elektrischen Vorgang, der zu einer elektrokinetischen Auspressung der Leukocyten aus den peripheren Gefäßgebieten führen soll." (Regelsberger und Kinkelin). Zondek kam zu ähnlichen gedanklichen Ergebnissen, daß ursprünglich der Reizimpuls des vegetativen Nerven eine relative Konzentrationsänderung der K.- bzw. der Ca.-Jonen an den Zellgrenzen erzeugt, die im ersten Fall mit einer H.-, im zweiten Fall mit einer OH.-Vermehrung identisch ist.

Bei der Frage des Ausgleiches zwischen Organleistung und Peripherie zeigt es sich stets, daß die Peripherie nicht einfach passiv dem Druck vermehrter oder verminderter Organleistungen folgt, sondern daß sie sich vermöge eigener zentraler Steuerung den neuen Forderungen anpaßt (Regelsberger und Kinkelin), sonst wäre es kaum zu verstehen, daß die Tätigkeit der energieausführenden Prozesse fast im Moment des bedingten oder unbedingten Nahrungsreizes einsetzt, bevor noch eine materielle Ursache im physikalischen oder chemischen Sinne hat wirksam werden können. „Das Mittel zur Ausübung solcher übermechanistischer Tätigkeit ist physiologisch gesprochen der bedingte Reflex." Dieser wird nur durch Übung der bestimmten Teile der Großhirnrinde eingefahren und ist somit als eine Art von Zellgedächtnis anzusehen. „Die psychovegetativen Wechselbeziehungen leben in Form einer unterbewußten Zellerinnerung auch noch in den Geschehnissen des Versuchstages weiter und müssen bei einer richtigen Deutung des vegetativen Gesamtverhaltens grundsätzlich berücksichtigt werden." (Regelsberger).

Regelsberger faßt in seinen neuesten Forschungsergebnissen aus dem Jahre 1937 die im weißen Blutbild auftretenden nahrungszeitlichen Schwankungen noch einmal grundsätzlich als Nahrungsreflexe im erweiterten Pawlow'schen Sinne zusammen und führt die Rhythmik in den Tagesschwankungen der Leukocytenzahlen auf vegetative Regulationen zurück. Im morphologisch getrennten Anteil der Leukocyten findet er für die Neutrophilen eine unmittelbarere zentralnervöse Steuerung als für die Lymphocyten, deren zahlenmäßige Schwankungen erst durch Verschiebung im Blutchemismus, der Säurebindungsfähigkeit des Blutes parallel gehend, hervorgerufen werden. Seine Versuche bestätigen den schon früher erkannten Gleichlauf der Lymphocytenschwankungen mit der Alveolarluft, woraus von Regelsberger und Kinkelin auf eine von der Alkalireserve abhängige „Milieusteuerung" der Lymphocyten geschlossen wurde. Die unmittelbare zentralnervöse Steuerung der Neutrophilen geht daraus hervor, daß auch bei verschobener Mahlzeit und erzwungener Nahrungsrhythmik der bedingte Nahrungsre-

flex zur selben Zeit wie am Vortage wirksam wird. In dieser Bevorzugung des bedingten Reflexes kommt die Überwertigkeit, die das Großhirn beim erwachsenen Menschen gegenüber angeborenen vegetativen Einrichtungen gewonnen hat, zum Ausdruck. Dieses isolierte Festhalten der gewohnten Nahrungsrhythmik ist nur bei den neutrophilen Leukocyten, nicht bei den Lymphocyten vorhanden. Es ergibt sich daraus das Bestehen einer unmittelbaren zerebralvegetativen Steuerung den Neutrophilen im Gegensatz zu den Lymphocyten. „Der überraschende Gleichlauf der vegetativen Nahrungsrhythmik in allen bekannten Erscheinungsformen", sagt Regelsberger, „scheint nur im Krankheitsfall durchbrochen zu werden, die dann eintretenden Abweichungen von der Norm bilden ein interessantes Kapitel in der pathologischen Physiologie des vegetativen Nervensystems, das als völliges Neuland noch der systematischen Erschließung harrt." Soviel soll sich mit Sicherheit aus den bisher gesammelten Tatsachen ergeben, daß jeder rhythmische Vorgang, der in irgend einem Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme steht, auf seine Zugehörigkeit zur Gruppe der Nahrungsreflexe untersucht werden müsse.

Ich hatte nun zu untersuchen, ob auch im Fieber rhythmische Tagesschwankungen des weißen Blutbildes auftreten, und ob diese in Einklang mit der Pawlow'schen Reflexlehre zu bringen wären. Es ist bekannt, daß im Fieber die Körpertemperatur steigt und eine Leukocytose auftritt, die je nach der Schwere des Krankheitsreizes, der Virulenz der Erreger und der Reaktionsmöglichkeit des Organismus mehr oder weniger hoch ist. Es ist ferner bekannt, daß die Temperatur im Laufe des Tages nicht konstant bleibt, sondern Schwankungen unterliegt. In zweiter Linie hatte ich zu prüfen, ob der Leukocyten-Anstieg der Temperatur parallel ginge, ob jede Tagesschwankung der Temperatur sich in der Leukocyten-Zahl widerspiegle. Meine Untersuchungen machte ich an 60 fiebernden Kranken, deren Temperaturerhöhung durch die verschiedensten Krankheiten verursacht war. Zum Zeitpunkt der Blutentnahme wählte ich die Zeit morgens um 8 Uhr meist vor dem Frühstück, um 3/4 12 Uhr

kurz vor dem Mittagessen, um 16 Uhr, also längere Zeit nach dem Kaffee und um 18 Uhr kurz vor dem Abendbrot.

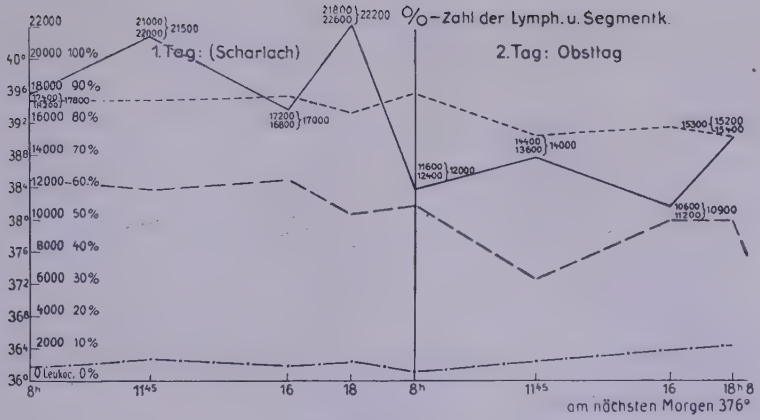
Absichtlich entnahm ich die Blutproben vor den Mahlzeiten, um unbedingte Nahrungsausschläge als die klinisch unbedeutenderen auszuschalten und um zu sehen, ob unabhängig von der Nahrungsaufnahme Tagesschwankungen des weißen Blutbildes im Fieber auftreten.

Was die Methodik betrifft, so beruhen die Angaben über die Zahl der weißen Blutkörperchen auf Doppelbestimmungen. Ich hatte zwei Leukocytenpipetten zur Verfügung, deren Gleichwertigkeit ich an einem Versuch an mir selbst geprüft hatte. In zwei Volumeneinheiten war annähernd die gleiche Leukocytenzahl vorhanden. Differenzen von 1000 Leukocyten in den Ergebnissen einer Untersuchung ließ ich gelten. Größere habe ich nicht verwertet. Z. B. betrugen die Zahlenwerte bei einem Patienten um 8 Uhr morgens in der Volumeneinheit der einen Pipette 12 200 und in der anderen 11 600, die Differenz waren 600 Leukocyten, den Mittelwert 11 900 Leukocyten trug ich als Schnittpunkt der Kurve ein. Das qualitative Blutbild zählte ich in Objektträgerausstrichen nach kombinierter May-Grünwald-Giemsa-Färbung aus. Ich benutzte meist 300 Zellen, wobei ich beobachtete, ob die Prozentzahlen des ersten Hundert vom zweiten und dritten Hundert wesentliche Abweichungen zeigten. Die Prozentzahlen des einen Hundert der Neutrophilen und Lymphocyten rechnete ich auf ihre absoluten Werte um. Die Prozentzahlen der Eosinophilen, Stabkernigen und Monocyten habe ich nicht berücksichtigt, da sie zu geringe Zahlenwerte ergaben.

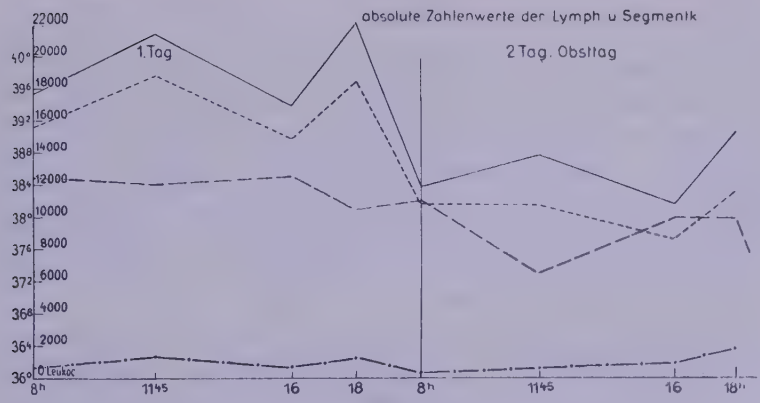
Meine Versuche hatten nun folgendes Ergebnis:

In der Mehrzahl der Fälle war genau wie bei gesunden Menschen direkt vor der eigentlichen Hauptmahlzeit um $^3/_4$12 Uhr mittags ein Anstieg der Leukocytenkurve zu beobachten. (s. Kurve: 1, 2, 3).*) In Übereinstimmung mit Regelsberger dürfte es sich dabei um ein bedingt reflektorisches Ansteigen im Sinne des Pawlow'schen Nahrungsreflexes handeln. Diesen

*) Von der Anzahl der dargestellten Kurven kann aus drucktechnischen Gründen hier nur ein geringer Teil wiedergegeben werden.

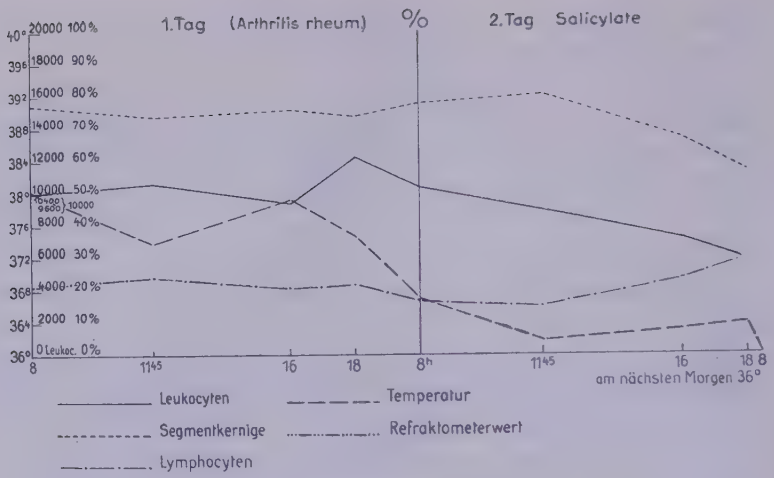


Kurve 2



Kurve 2

mittäglichen Anstieg der Leukocytenzahl konnte ich künstlich durch Antipyretika unterdrücken. (S. Kurve: 4, 5). Es trat dann ein Parallelismus zwischen der Kurve der Gesamt-Leukocyten und der der Neutrophilen ein. In den anderen Fällen war statt des Ansteigens unmittelbar vor der Mittagsmahlzeit ein Absinken der Leukocytenzahl von 8—12 Uhr zu verzeichnen. Beachtete ich das klinische Gesamtbild des betreffenden Kranken, so erwies sich, daß es sich um einen erst vor kurzem Erkrankten, hochfiebernden

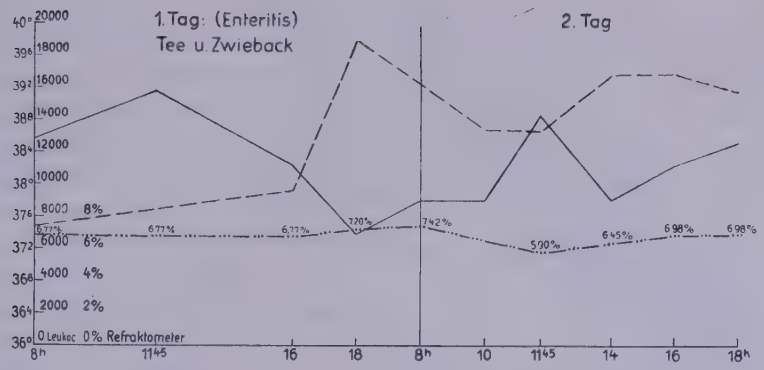


Kurve 4

Patienten handelte, bei dem, wie wir es alle aus dem täglichen Leben kennen, kein Nahrungsaufnahmebedürfnis und damit keine Reaktionsbereitschaft für den bedingten Nahrungsreiz bestand. Infolgedessen blieb der zentrale Impuls aus und die bedingte Reflexzacke trat nicht ein. In zwei anderen Fällen handelte es sich um moribunde Kranke, bei denen erst recht keine bedingte Reflexbereitschaft bestand, oder vielleicht auch keine Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks mehr vorlag.

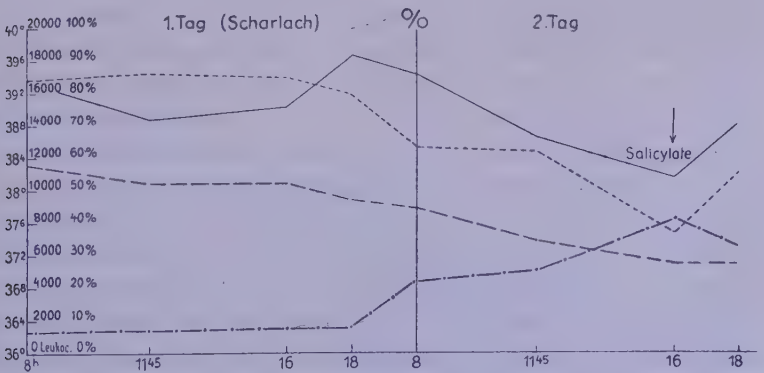
Das weitere Verhalten der Leukocytenkurve bot ein durchaus wechselndes Bild. Eine Tatsache konnte ich feststellen: War die Leukocyten-Kurve mittags um $^3/_4$12 Uhr angestiegen, so erfolgte regelmäßig bis 16 Uhr ein Abfallen der Leukocyten-Zahl. (S. Kurve 1, 2, 3). Eine um 14 Uhr eingeschaltete Kontrolle der weißen Blutkörperchen ergab schon für diesen Zeitpunkt den tiefsten Leukocytenstand, und dann ein geringes Ansteigen bis 16 Uhr. (S. Kurve 6). Der 16 Uhr-Wert lag jedoch noch unter dem um 12 Uhr festgestellten. Nur in einem Fall erfolgte von 12—16 Uhr ein weiterer Anstieg.

In den Fällen, in denen die Leukocyten bis 12 Uhr mittags abfielen, beobachtete ich bis 16 Uhr ein Ansteigen der Leuko-



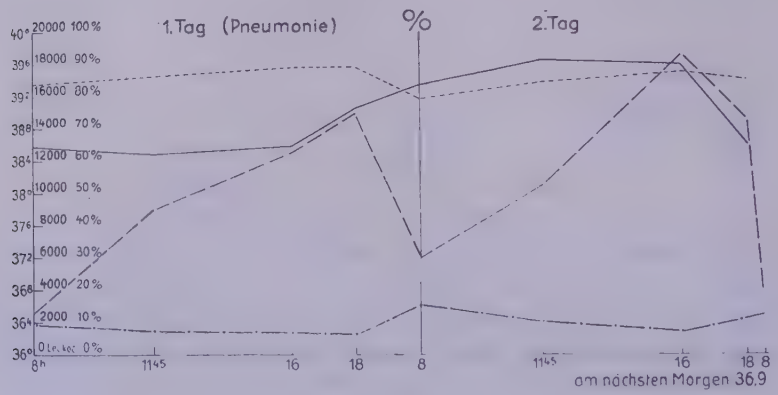
Kurve 6

cyten-Kurve. (7, 8, 9). Aber auch dieser Anstieg war bei einer scharlachkranken Patientin am zweiten Versuchstage zu unterdrücken. (Kurve 8). Sie erhielt wegen eines akut aufgetretenen Rheumatoids in den Handgelenken in der Zeit zwischen der 2. und 3. Blutentnahme, also zwischen 12 und 16 Uhr, Salicylate. Im Blutbild war daraufhin statt des Ansteigens der Leukocytenzahl wie am ersten Versuchstage ein weiteres Absinken zu beobachten. Bei einem anderen Patienten sank jedoch die Leukocytenzahl auch ohne gewollte Beeinflussung durch Medikamente bis 16 Uhr ab.



Kurve 8

Um 18 Uhr, kurz vor dem Abendessen trat regelmäßig ein erneutes Ansteigen der Leukocytenkurve ein und zwar bemerkenswerter Weise sowohl bei den Kranken, die mittags eine Reflexzacke im weißen Blutbild aufwiesen, als auch bei denen, die ein weiteres Absinken erkennen ließen. Am folgenden Tage wiederholte sich dann stets das gleiche Kurvenbild, oder es erfolgte



Kurve 10

um 18 Uhr ein Abfall der Leukocytenzahl. (S. Kurve 10). Es zeigte sich dann in diesen Fällen, daß die Temperatur am folgenden Tage auf normale oder annähernd normale Werte abgefallen war. Nach meinen Beobachtungen können zweierlei Einflüsse beim Zustandekommen der 18 Uhr-Zacke beteiligt sein. Einmal kann sie als das Ergebnis des bedingten Pawlow'schen Nahrungsreflexes angesehen werden, zum anderen Mal als das eines von höher gelegenen Zentren kommenden Impulses. Es scheint sich schon zu dieser Zeit das Bestreben bemerkbar zu machen, das Niveau der Leukocytenhöhe für den folgenden Tag festzulegen. Da, wie ich zu Anfang meiner Darlegungen sagte, das Primäre im Fieber, das Hinaufschnellen der Temperatur und der Zahl der weißen Blutkörperchen auf eine der Virulenz der Erreger entsprechende Höhe ist, muß auch die Einhaltung des Niveaus stets im Vordergrund stehen. Erst auf dieser über den Tag gespannten, langwelligen Basis können sich die kurzwelligen

Tagesrhythmen ähnlich wie beim Gesunden aufbauen. Bleibt die Temperaturhöhe am folgenden Tage die gleiche, so kann die 18 Uhr-Zacke als der Ausdruck des bedingten Pawlow'schen Nahrungsreflexes gelten. Die primäre Forderung des Zentralorganes, erst das Niveau der Leukocytenhöhe zu bestimmen, ist erfüllt, uud es kann sich der bedingte Nahrungsreflex, der von einem niederen, vegetativen Zentrum seinen Ausgang nimmt, unbehindert auswirken. Wir haben den gleichen Vorgang in der bedingt reflektorischen Leukocytenzacke um 12 Uhr mittags gesehen. Auch da erfolgt der Ausschlag der Leukocyten bei festgesetztem Grundrhythmus. Ist dagegen das Niveau der Temperatur am folgenden Morgen gefallen, so kann man schon am Vorabend in dem Abfallen der Leukocytenkurve das Bestreben der Leukocyten erkennen, sich ihrerseits den verminderten Ansprüchen anzupassen und ihr Niveau zu senken. Es überwiegt der zentrale Innervationsimpuls, von dem sowohl der Temperaturanstieg, als auch die Leukocytose zum Schutz des Gesamtorganismus bestimmt werden. Der Leukocytensturz geht nach meinen Beobachtungen dem Temperaturabfall voraus.

Das morphologisch differenzierte weiße Blutbild zeigt in seinen prozentualen Werten folgendes Verhalten. Im Kurvenbild der segmentkernigen Neutrophilen beobachtete ich einen der Temperatur gleichförmigen Ablauf. Ihre Prozentzahl folgt jedem An- und Abstieg der Körperwärme. Es wäre denkbar, daß das Fieber außer der allgemeinen Stoffwechselsteigerung auch eine erhöhte Vitalität des spezifischen Knochenmarkgewebes verursache, die ihrerseits zu vermehrter Ausschüttung von neutrophilen Blutzellen führt.

Die Lymphocyten zeigen in ihren prozentualen Werten naturgemäß im wesentlichen ein zu den Segmentkernigen gegenteiliges Verhalten. Es ist jedoch eine Parallelität zu den Gesamtleukocyten nicht zu verkennen. Eines ist interessant am Kurvenbild der Lymphocyten im Fieber. Steigen sie abends in ihren Werten an, so ist mit sicherer Regelmäßigkeit mit einem Absinken der Temperatur am nächsten Morgen zu rechnen. Somit gehen auch die Lymphocyten dem Temperaturabfall voraus. Dieses

Verhalten ist gut durch die Ansicht von F. Hoff zu erklären, der einen Anstieg der Segmentkernigen im Fieber einer Acidosis gleichgesetzt, und das vermehrte Auftreten von Lymphocyten mit einer Neigung zur Alkalosis erklärt. Da aber nach der Überzeugung mehrerer Autoren im Fieber eine Acidose des Blutes besteht, die bei Absinken der Körperwärme auf normale Werte sich der Alkalose nähert, so würde das mit meiner Feststellung übereinstimmen. Man könnte sich vorstellen, daß sich schon am Vorabend eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes vom Sauren zum Alkalischen anbahnt, auf die die Lymphocyten in feinst abgestimmter Weise durch vermehrtes Auftreten reagieren, während erst am nächsten Morgen der Temperatursturz in Erscheinung tritt.

Die kurvenmäßige Wiedergabe der absoluten Werte der Lymphocyten und Segmentkernigen zeigt im allgemeinen ein den Gesamtleukocyten parallel laufendes Verhalten. Das findet seine Erklärung in dem zahlenmäßigen Übergewicht des Gesamt-Leukocyten-Wertes über die Prozentzahl der differenzierten Anteile. Wird diese zur Bestimmung der absoluten Werte der Lymphocyten und Segmentkernigen auf die absolute Leukocyten-Gesamtzahl bezogen, so gleichen sich die Ergebnisse denen der Gesamt-Leukocyten an. Interessant ist wiederum das Verhalten der absoluten Lymphocytenkurve. Es kommt auch bei dieser um 18 Uhr das Bestreben zum Ausdruck, auf augenscheinlich alkalotische Tendenz des Säurebasengleichgewichtes mit einem abendlichen Ansteigen zu reagieren, wie es z. B. in Kurve 2 ersichtlich ist: Am 2. Versuchstage sinken um 16 Uhr die Gesamt-Leukocyten unter den Zahlenwert vom Vormittag herab und die Lymphocyten steigen schon zu dieser Zeit in ihrem Prozentgehalt an. Diese beiden Zahlengrößen rechnerisch auf einander bezogen, ergeben im Kurvenbild einen Anstieg der absoluten Lymphocyten-Werte im Gegensatz zum Vortage, an dem ein völliger Parallelismus zwischen Gesamt-Leukocyten, Segmentkernigen und Lymphocyten festzustellen war, und im Gegensatz zu den Segmentkernigen, deren absolute Werte stets denen der Gesamtleukocyten gleichsinnig verlaufen. Die Temperatur von 38,2° an diesem Morgen

ist auf 37,6° am nächsten Morgen gefallen. Dieser Anstieg tritt nicht ein, wenn auch am folgenden Morgen die Temperatur febrile Werte aufweist.

Bei einem Versuch bestimmte ich gleichzeitig mit dem Blutbilduntersuchungen 4 mal täglich den Refraktometerwert des Serums und fand zu den verschiedenen Zeiten annähernd gleiche Werte, so daß Eindickungen des Serums, oder Verschiebungen im Eiweißgehalt bei den Leukocyten-Schwankungen nicht in Betracht zu ziehen sind. (Kurve 6). Auch an Tagen, an denen ich den Patienten nur Obstsäfte zu den üblichen Mahlzeiten geben ließ, änderte sich nichts an dem Kurvenbild des Vortages. Eine auffallende Konstanz des weißen Blutbildes fand ich bei einem tuberkulösen Kranken, der schon wochenlang unter den gleichen Bedingungen auf unserer Abteilung lag. An vier verschiedenen Tagen entnommene Blutproben zeigten stets die gleichen, nur ganz geringen Tagesschwankungen. Diese Beobachtung würde auch für den Einfluß des jeweiligen Erregbarkeitszustandes des vegetativen Nervensystems sprechen, wie ihn Regelsberger u. a. gesehen haben.

Ich hatte zu den Zeiten der Blutprobenentnahme stets die Körpertemperatur des jeweilig untersuchten Kranken gemessen. Es zeigte sich in der kurvenmäßigen Wiedergabe, daß das Niveau, auf dem sich die Tagesschwankungen des weißen Blutbildes aufbauen, dem Niveau, auf dem die Temperaturschwankungen sich abspielen, parallel lief, sei es, daß die Temperaturerhöhung einen gesteigerten Reiz auf die Leukocyten-Bildungsstätten bewirkt, sei es, daß Körpertemperatur und Leukocytenzahl durch die Virulenz der Krankheitserreger und die Reaktionsfähigkeit des Organismus in gleicher Weise über zerebrale Zentren erhöht werden. Steigt von einem Tage zum anderen die Temperatur, so ist auch die Leukocytengesamtzahl größer als am Vortage und umgekehrt, sinkt die Temperatur, da nimmt auch die Leukocytenzahl ab. Ihre Tagesschwankungen verlaufen dagegen völlig unabhängig von einander, z. Zt. der höchsten Leukocytenzahlen war oft ein Abfall der Temperaturen zu sehen und

umgekehrt, oder es fielen auch manchmal beider Gipfel zusammen. Das Primäre scheint die von zerebralen Zentren ausgehende Festlegung des Niveaus beider Funktionen zum Schutz des Organismus zu sein, auf dieser Basis sich dann die Tagesschwankungen niederen vegetativen Gesetzen folgend aufbauen.

Am Schlusse meiner Ausführungen ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Grunke für die Überlassung des Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literatur.

Elfer: Fol. haemat. Lpz. Bd. 1, 105.

Ellermann und Erlandsen: Dtsch. Arch. klin. Med. 100 H. 5/6.

Galambos: Fol. haemat. Lpg. 13, 153.

Hirt: Arch. Physiol. und wiss. Med. 1856.

Höber: Physiol. des Menschen.

Hoff: Ergebnisse der Inneren Med. 33, 195.

Hoff u. Dr. Stuart Ritter v. Linhardt: Zeitschriften f. d. ges. exp. Med. 63.

Japha: Jahrb. Kinderheilkd. 52.

Klieneberger und Carl: Zeitschr. Innerer Med. 1910.

Kobryner: Klin. Wschr. 1927.

Müller, Charlotte: Med. Klin. 1910.

Naegeli: Blutkrht. und Blutdiagnostik.

Pohl: Arch. f. exp. Pathol. 25.

Regelsberger und Greving: Klin. Wschr. 1937 2. Halbjahr.

Regelsberger und Kinkelin: Zeitschrift f. d. ges. exp. Med. 101 H. 3, 1937.

Rosenstern: Mschr. Kinderheilk. 8.

Rothacker: Münch. Med. Wschr. 1919, 839.

Schiff und Stransky: Dtsch. Med. Wschr. 1921.

Schwenkenbecher und Siegel: Dtsch. Arch. Klin. Med. 92.

Shaw, Bernhard: Kongreß Zentralbl. f. d. ges. Inn. Med. 1927, 45.

Wernstedt: Mschr. Kinderheilk. 9.

Zappert: Zschr. Klin. Med. 23.

Zollikofer: Dtsch. Arch. Klin. Med. 69.

Mein Lebenslauf.

Am 10. Mai 1912 wurde ich als Tochter des Studienrats Dr. Paul Drathschmidt zu Wongrowitz in der Provinz Posen geboren.

Die Reifeprüfung bestand ich am 17. März 1931 am Ober-Lyzeum der „Armen-Schulschwestern" zu Leobschütz OS.

Ostern 1931 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Graz. Am 10. August 1933 bestand ich die ärztliche Vorprüfung an der Universität Breslau. Das Staatsexamen beendete ich am 17. Dezember 1936 gleichfalls an der Universität Breslau. Das Praktische Jahr leistete ich an der Medizinischen-Universitäts-Poliklinik unter Professor Dr. Bittorf, an der Chirurgischen Universitäts-Klinik unter Professor Dr. Bauer und am Städtischen Tuberkulose-Krankenhaus in Breslau-Herrnprotsch unter Primärarzt Dr. Müller ab.

Am 1. Januar 1938 erhielt ich die Bestallung als Arzt. Von da ab war ich bis zum 31. Dezember 1938 als Volontär-Ärztin an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Allerheiligen in Breslau unter Professor Dr. Grunke beschäftigt. Seit dem 1. Januar 1939 bin ich als Assistenzärztin in der Volksheilstätte Landeshut i. Rsgb. unter Chefarzt Dr. Friebel tätig.

Dorothea Drathschmidt.